

Fingolimod, Gilenya, TDI 132, FTY720

Pomysł:

Stwardnienie zanikowe boczne (SLA - *sclerosis lateralis amyotrophica*) jest schorzeniem o skomplikowanej i jeszcze nie w pełni zrozumianej patogenezie. Do rozwoju choroby prawdopodobnie prowadzi kilka dróg, które przecinają się, ostatecznie prowadząc do zestawu objawów obserwowanych u pacjentów. Wśród teorii o patogenezie SLA występują między innymi przewlekły stan zapalny oraz udział komórek nieneuronalnych (na przykład mikrogleju, astrocytów) ¹⁻⁸. Udział tych dwóch procesów został dobrze opisany w literaturze naukowej. Podobne procesy zostały również opisane w innych chorobach niszczących układ nerwowy. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że leki, które okazały się skuteczne przy leczeniu innej choroby, mogą zahamować również postępy SLA. Jednym z takich leków jest Fingolimod.

Mechanizm działania:

Większość badań prowadzonych nad Fingolimodem została przeprowadzona pod kątem stwardnienia rozsianego (MS - Multiple Sclerosis). Obecnie lek ten jest dopuszczony do leczenia tego schorzenia zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i Europie ^{9,10}. Po przedostaniu się do organizmu Fingolimod jest fosforyzowany do fosforanu fingolimodu. Związek ten silnie wiąże się i aktywuje receptory sfingozyno 1-fosforanu (S1P). Modyfikacja jednego z typów receptora S1P (S1P₁) obecnego na limfocytach jest kojarzona z retencją (zatrzymywaniem) tych komórek w węzłach limfatycznych (węzłach chłonnych), co ma zmniejszyć ich przenikanie do centralnego układu nerwowego. Nieprawidłowo działające limfocyty mogą być jedną z przyczyn MS, a zatrzymanie tych komórek powinno ograniczyć ich przenikanie do centralnego układu nerwowego, gdzie powodują zniszczenia ¹¹⁻¹⁵.

Fingolimod ze względu na swoją strukturę ma możliwość przekraczania bariery krew-mózg ¹⁶. Liczne badania sugerują, że lek może oddziaływać bezpośrednio z różnymi elementami centralnego układu nerwowego. Receptory S1P są znajdowane zarówno na neuronach, jak i astrocytach, oligodendrocytach i mikrogleju. Uważa się, że Fingolimod może wpływać pozytywnie na funkcję i przeżywalność neuronów (na przykład w czasie stresu ekscytotoksycznego) oraz pomaga zachować ich prawidłową funkcję, promuje przeżywanie oligodendrocytów i astrocytów oraz wspiera ich migrację, wspiera otoczkę mielinową, a w niektórych badaniach nawet remielinizację neuronów, hamuje również wytwarzanie czynników zapalnych oraz poprawia szczelność bariery krew-mózg ¹⁷⁻³².

Próby kliniczne:

Naukowcy i lekarze zajmujący się efektem Fingolimodu na postępy SLA mają bardzo ułatwione zadanie. Fakt, że lek ten jest dopuszczony do użytku w leczeniu innego schorzenia sprawia, że badacze mają dostęp do dużej bazy danych odnośnie możliwych efektów ubocznych. Mimo iż odpowiedzi pacjentów cierpiących na SLA mogą różnić się od tych opisanych w poprzednich próbach klinicznych, stanowią one istotną informację. W przypadku Fingolimodu jednym z najbardziej poważnych efektów ubocznych jest tymczasowe zwolnienie pracy serca w czasie podania pierwszej dawki leku, które ustępuje zazwyczaj po około 6 godzinach (około 1% pacjentów). Wśród innych skutków ubocznych należy wymienić: zwiększona podatność na choroby i infekcje (w tym poważnych, zagrażających życiu i zdrowiu), obrzęk płamki żółtej, postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (zagrażająca życiu choroba wirusowa), obrzęk i zwężenie naczyń krwionośnych w mózgu, krótki oddech, zwiększone ciśnienie krwi oraz uszkodzenie wątroby. Najczęstszymi jednak efektami ubocznymi stosowania leku są: bóle głowy i pleców, grypa, rozwolnienie, kaszel oraz wykraczające poza normy testy wątrobowe ^{10,33}.

Na przełomie lat 2013-2015 w Stanach Zjednoczonych odbyła się próba kliniczna fazy drugiej z Fingolimodem na 28 pacjentach cierpiących na SLA. Pacjenci przyjmowali lek przez około 28 dni w dawkach po 0.5mg. W czasie badania w grupie kontrolnej podawano placebo. Głównymi celami

próby było ustalenie bezpieczeństwa i tolerancji pacjentów z SLA na lek, pomiar liczby leukocytów oraz wpływ specyfiku na postęp choroby. W przypadku takich parametrów jak ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA), czy parametrów spirometrycznych nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy obiema grupami. U pacjentów zażywających Fingolimod zaobserwowano spadek poziomu limfocytów T^{34,35}.

Bibliografia:

1. Barbeito, A. G., Mesci, P. & Boillée, S. Motor neuron-immune interactions: the vicious circle of ALS. *J. Neural Transm.* **117**, 981–1000 (2010).
2. Boillée, S., Vande Velde, C. & Cleveland, D. W. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* **52**, 39–59 (2006).
3. Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C. & Gage, F. H. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell* **140**, 918–934 (2010).
4. Ilieva, H., Polymenidou, M. & Cleveland, D. W. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J. Cell Biol.* **187**, 761–772 (2009).
5. Neusch, C., Bähr, M. & Schneider-Gold, C. Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: new clues to understanding an old disease? *Muscle Nerve* **35**, 712–724 (2007).
6. Phani, S., Re, D. B. & Przedborski, S. The Role of the Innate Immune System in ALS. *Front. Pharmacol.* **3**, (2012).
7. Phatnani, H. P. *et al.* Intricate interplay between astrocytes and motor neurons in ALS. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, E756–E765 (2013).
8. Zhao, W., Beers, D. R. & Appel, S. H. Immune-mediated Mechanisms in the Pathoprogession of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* **8**, 888–899 (2013).
9. <http://www.ema.europa.eu/>.
10. <http://www.fda.gov/>.
11. Brinkmann, V. *et al.* Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* **9**, 883–897 (2010).
12. Chun, J. & Brinkmann, V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov. Med.* **12**, 213–228 (2011).
13. Cohen, J. A. & Chun, J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **69**, 759–777 (2011).

14. Groves, A., Kihara, Y. & Chun, J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J. Neurol. Sci.* **328**, 9–18 (2013).
15. Mandala, S. *et al.* Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* **296**, 346–349 (2002).
16. Foster, C. A. *et al.* Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **323**, 469–475 (2007).
17. Balatoni, B. *et al.* FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res. Bull.* **74**, 307–316 (2007).
18. Brinkmann, V. *et al.* Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* **9**, 883–897 (2010).
19. Chun, J. & Brinkmann, V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov. Med.* **12**, 213–228 (2011).
20. Coelho, R. P., Payne, S. G., Bittman, R., Spiegel, S. & Sato-Bigbee, C. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **323**, 626–635 (2007).
21. Cohen, J. A. & Chun, J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **69**, 759–777 (2011).
22. Deogracias, R. *et al.* Fingolimod, a sphingosine-1 phosphate receptor modulator, increases BDNF levels and improves symptoms of a mouse model of Rett syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 14230–14235 (2012).
23. Foster, C. A. *et al.* FTY720 rescue therapy in the dark agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis: expression of central nervous system genes and reversal of blood-brain-barrier damage. *Brain Pathol. Zurich Switz.* **19**, 254–266 (2009).
24. Galicia-Rosas, G. *et al.* A sphingosine-1-phosphate receptor 1-directed agonist reduces central nervous system inflammation in a plasmacytoid dendritic cell-dependent manner. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **189**, 3700–3706 (2012).

25. Groves, A., Kihara, Y. & Chun, J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J. Neurol. Sci.* **328**, 9–18 (2013).
26. Jackson, S. J., Giovannoni, G. & Baker, D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. *J. Neuroinflammation* **8**, 76 (2011).
27. Miron, V. E. *et al.* Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *Am. J. Pathol.* **176**, 2682–2694 (2010).
28. Miron, V. E., Hall, J. A., Kennedy, T. E., Soliven, B. & Antel, J. P. Cyclical and dose-dependent responses of adult human mature oligodendrocytes to fingolimod. *Am. J. Pathol.* **173**, 1143–1152 (2008).
29. Miron, V. E. *et al.* FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann. Neurol.* **63**, 61–71 (2008).
30. Miron, V. E., Schubart, A. & Antel, J. P. Central nervous system-directed effects of FTY720 (fingolimod). *J. Neurol. Sci.* **274**, 13–17 (2008).
31. Rossi, S. *et al.* Oral fingolimod rescues the functional deficits of synapses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Br. J. Pharmacol.* **165**, 861–869 (2012).
32. Sheridan, G. K. & Dev, K. K. S1P1 receptor subtype inhibits demyelination and regulates chemokine release in cerebellar slice cultures. *Glia* **60**, 382–392 (2012).
33. <http://www.gilenya.com/>.
34. <https://clinicaltrials.gov>.
35. <http://www.alsconsortium.org/>.